This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

19 BUNDESREPUBLIK **DEUTSCHLAND**

[®] Offenl gungsschrift ₍₁₎ DE 3238984 A1





DEUTSCHES PATENTAMT Aktenzeichen:

Anmeldetag: 43 Offenlegungstag: P 32 38 984.1 21. 10. 82 5. 5.83

(5) Int. Cl. 3:

A61 K31/57

(7) Erfinder:

gleich Anmelder

30 Unionspriorität: 32 33 31

26.10.81 FR 8120034

(7) Anmelder: Besins, Jean Louis Abel, 75016 Paris, FR

(74) Vertreter:

Berendt, T., Dipl.-Chem. Dr.; Leyh, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München



Arzneimittel auf Basis von Progesteron

Arznelmittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Brust, wie z.B. der Mastodynie und Mastopathie. Dieses Arzneimittel ist dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron in Form eines Gels vorliegt, das auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.

(32 38 984)



1

Patentanwälte Dr. rer. nat. Thomas Berendt Dr. - Ing. Hans Leyh Innore Wiener Str. 20 - 0 8000 München 80

5

A 14 586

Anmelder: Jean Louis Abel BESINS 23, rue Raynouard

10

F-75016 Paris

Patentansprüche

15

- Arzneimittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Brust, insbesondere der Mastodynie und Mastopathie, dadurch z e i c h n e t , daß es in Form eines Gels vorliegt, das 20 auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.
 - Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um ein Hydroalkoholgel handelt.
- Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 % reines Progesteron enthält.
- Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch 4. gekennzeichnet, daß es einen Hilfsstoff enthält, der besteht 30 aus einem Carboxypolyvinylpolymeren, Triäthanolamin, 95 %igem Alkohol und gereinigtem Wasser.

1

5

A 14 586

10

Anmelder: Jean Louis Abel BESINS 23, rue Raynouard F-75016 Paris

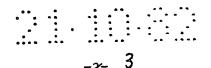
15

Arzneimittel auf Basis von Progesteron

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der Brust, wie z.B. der Mastodynie und Mastopathie. Dieses Arzneimittel ist dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron in Form eines Gels vorliegt, das auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.

25

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß das Progesteron unter den Hormonsteroiden die Besonderheit hat, in der Haut in Derivate umgewandelt zu werden, deren hormonale Aktivität praktisch Null zu sein scheint. Daraus resultiert, daß dann, 30 wenn eine Progesteronlösung auf perkutanem Wege verabreicht wird, 80 % der Steroide in der Haut abgebaut werden und nur 20 % die Hautbarriere passieren können. Die perkutane Verabreichung von Progesteron bietet nun in der Pathologie der weiblichen Brust einen speziellen Vorteil, weil sie 35 die Verabreichung und Konzentration einer beachtlichen Menge Progesteron in der Brust selbst des weiblichen Empfängers erlaubt. Im Gegensatz dazu wird eine für einen therapeuti-



l schen Effekt in dem Gebiet der weiblichen Brust gerade ausreichende Konzentration bei Verabreichung auf oralem Wege
oder durch Injektion häufig nur auf Kosten einer übermäßig
hohen Aktivität in dem Bereich des Uterus erzielt, die
manchmal eine Atrophie des Endometriums, ja sogar eine
Metrorrhagie mit sich bringt. Die perkutane Verabreichung
erlaubt somit die Umkehr der Ungleichheit der jeweiligen
Konzentrationen und die Erzielung des gewünschten Effektes
in der Brustdrüse, ohne daß eine unerwünschte Wirkung im

10 Uterus erzielt wird.

Erfindungsgemäß wird das Progesteron nun auf perkutanem Wege verabreicht in Form eines Hydroalkoholgels mit einer Konzentration von 1 %. Das heißt, anders ausgedrückt, auf 100 g Zusammensetzung liegt das Progesteron in einer Menge von 1 g vor und der Hilfsstoff besteht aus einem Carboxy-polyvinylpolymeren, Triäthanolamin, 95 %igem Alkohol und gereinigtem Wasser. Das Progesteron wirkt im Gebiet der Brust der durch die Östrogene hervorgerufenen Vergrößerung der Kapillarpermeabilität entgegen, es nimmt am Wachstum und der Differenzierung der Galactophoren und der Acinen teil und blockiert den Zyklus der schnellen Epithelmitosen, die durch die Östrogene hervorgerufen werden.

Die Verabreichung von reinem Progesteron auf perkutanem Wege erlaubt die Behandlung und Vorbeugung der vasculären und zellulären Effekte eines lokalen Defizits an Progesteron im Bereich der Brüste. Es kann in allen Fällen der gutartigen Brustpathologie, wie z.B. der Mastodynie, Mastopathie, und zur Verhinderung von Rezidiven (Cysten, Adenofibromen) verwendet werden.

Es wurden therapeutische Versuche mit einer Gruppe aus 52
Frauen auf zweierlei Weise wie folgt durchgeführt:
In einer ersten Gruppe wurde 26 Patientinnen nur Progesteron auf perkutanem Wege verabreicht, während in einer zweiten Gruppe von 26 Patientinnen das Progesteron perkutan in Kombination mit einem synthetischen Luteomimetikum,

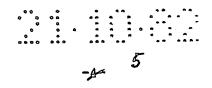
l einem Östroprogestativum oder einem anderen Arzneimittel mit hormonaler Zielrichtung verabreicht wurde.

In jeder der beiden Gruppen von 26 Patientinnen wurden ge5 zählt die essentiellen Mastodynien, d.h. die schmerzhaften Blutandrangphänomene ohne morphologisches Substrat bei
der physischen Untersuchung (4 mal in der Gruppe 1, 6 mal
in der Gruppe 2); eine Mastopathie in Form einer isolierten
Cystendystrophie oder in Form von multiplen Mikrocysten ohne
10 Mastodynie (5 mal in der Gruppe 1, 4 mal in der Gruppe 2);
eine Brustdystrophie kombiniert mit einer Mastodynie (13
mal in der Gruppe 1, 8 mal in der Gruppe 2); die Existenz
von gutartigen Formationen in der Brust in Kombination
oder nicht mit einer Mastodynie und/oder einer Cystendystro15 phie (4 mal in der Gruppe 1, 8 mal in der Gruppe 2).

Bei den 52 vorgenannten Patientinnen wurde das Progesteron auf perkutanem Wege in Form eines Hydroalkoholgels mit einer Konzentration von 1 % verabreicht. Eine Dosis von 5 g wurde jeden Tag auf den beiden Brüsten verteilt ab Beginn des Zyklus und während der Regel für eine Dauer von 1 Monat, dann in einem zweiten Teil des Zyklus in den beiden folgenden Monaten.

In der Gruppe 1 waren die Ergebnisse ausgezeichnet in 8 Fällen und gut in 7 Fällen. Die Ergebnisse wurden als ausgezeichnet angesehen, wenn bei den Patientinnen eine Besserung oder ein Verschwinden der Mastodynie, ein Rückgang der Brustschwellung unter Verschwinden der Phänomene der lokalen Hauthypervaskularisation beobachtet wurde und, wenn diese von einer Mastopathie begleitet war, wenn diese sich rückbildete. Die Ergebnisse wurden als gut angesehen, wenn die Mastodynie verschwand und das Mastoseelement bestehen blieb, und sie wurden als mittelmäßig angesehen, wenn Störungen bestehen blieben, die jedoch gemildert waren.

In der Gruppe 1 wurden nur 7 mittelmäßige Fälle und 3 Mißerfolge erhalten.



1 Bei den Patienten der Gruppe 2 waren die Ergebnisse variabel als Funktion der therapeutischen Verabreichung von Progesteron auf perkutanem Wege und der Luteomimetika auf oralem Wege oder des synthetischen Östroprogestativums. Bei prak-

- 5 tisch allen Typen der Kombination wurde stets eine Mehrzahl von Fällen mit ausgezeichneten oder guten Ergebnissen erhalten. Die allgemeine Verträglichkeit war in allen Fällen ausgezeichnet. Es wurde keine Auswirkung der perkutanen Therapie durch das Progesteron auf den Menstrualzyklus,
- 10 weder auf die digestive Funktion insbesondere in der Leber noch eine Gewichtszunahme, wie sie bei der oralen Verabreichung von Luteomimetika oder Östroprogestativa feststellbar ist, festgestellt. Es wurde darüber hinaus keine lokale Hautunverträglichkeit bei der Verabreichung, weder ein

15 Allergiephänomen noch eine Hautpigmentation festgestellt.

20

25

30

35